

Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

В настоящем обзоре представлены сведения о роли гена *TP53* в канцерогенезе рака предстательной железы, почки и мочевого пузыря за счет негативной регуляции ретротранспозонов. Белок p53 является транскрипционным фактором, управляющим экспрессией различных белок-кодирующих генов. Промоторные области эндогенных ретровирусов содержат практически идеальные сайты связывания с белком p53, который подавляет их трансляцию, а также вызывает сайленсинг ретроэлементов LINE1. Сам ген *TP53* содержит в своем составе ретротранспозоны, которые способствуют мутациям вследствие рекомбинаций. Герминальные мутации гена *TP53* при синдроме Ли-Фраумени вызывают дефицит белка p53, что ведет к активации ретроэлементов, которые, в свою очередь, вызывают потерю гетерозиготности 2-го аллеля *TP53*. Возникает порочный круг, стимулирующий геномную нестабильность и канцерогенез. Данный механизм возможен для спорадических злокачественных новообразований мочеполовой системы, при которых наиболее часто выявляют мутации *TP53*, действующие как драйверы канцерогенеза. В то же время во многих злокачественных новообразованиях обнаруживается патологическая активация ретроэлементов. Более того, порочный круг, когда дефицит онкосупрессора вызывает активацию ретроэлементов, способствующих инактивации других генов-супрессоров, специфичен не только для *TP53*. Способностью негативно контролировать экспрессию ретроэлементов характеризуются и другие гены-супрессоры, которые содержат в своем составе горячие точки инсерционного мутагенеза и сами ретротранспозоны (которые способствуют рекомбинационным событиям). Сделано предположение, что патологическая взаиморегуляция ретроэлементов и онкосупрессоров является универсальным механизмом канцерогенеза при развитии как спорадических злокачественных новообразований, так и наследственных опухолевых синдромов. Наблюдаемая в 90 % образцов рака предстательной железы хромоплексия может отражать данные события, поскольку активированные ретроэлементы в канцерогенезе способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек.

Ключевые слова: белок p53, ген *TP53*, канцерогенез, микроРНК, онкосупрессор, ретроэлемент, транспозоны

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. Онкоурология 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142.

Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

The article presents a hypothesis about the influence of *TP53* gene on the development of prostate, kidney, and bladder cancer through negative regulation of retrotransposons. The p53 protein is a transcription factor that controls the expression of various protein-coding genes. The promoter regions of endogenous retroviruses contain almost ideal binding sites for p53, which suppresses translation of these elements and LINE1s. The *TP53* gene contains retrotransposons, which promote mutations due to recombinations. Germinal mutations of the *TP53* gene in Li-Fraumeni syndrome cause a deficiency of the p53 protein, which leads to the activation of retroelements, which, in turn, cause loss of heterozygosity of the second *TP53* allele. The result is a “vicious circle” that stimulates genomic instability and carcinogenesis. This mechanism is possible for sporadic urogenital system malignant neoplasms development, where *TP53* mutations are most often identified, acting as drivers of carcinogenesis. At the same time, pathological activation of retroelements is found in many malignant neoplasms. Moreover, the “vicious circle”, when a deficiency of an oncosuppressor causes activation of retroelements that contribute to inactivation of other oncosuppressors, is characteristic not only for p53. Retroelements can be controlled by other oncosuppressor genes that contain hot spots of insertional muta-

genesis and retrotransposons (which contribute to recombination events). I suppose that pathological interregulation of retroelements and tumor suppressors is a universal mechanism of carcinogenesis in the development of sporadic malignant neoplasms and hereditary tumor syndromes. Chromoplexy observed in 90 % of prostate cancer samples may reflect these events, since activated retroelements in carcinogenesis contribute to complex chromosomal rearrangements.

Key words: p53 protein, *TP53* gene, carcinogenesis, microRNA, tumor suppressor, retroelement, transposons

For citation: Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142.

Введение

Ген-супрессор опухолей *TP53* кодирует белок p53, который является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию генов за счет присоединения к их промоторным областям. В норме активация p53 под влиянием клеточного стресса (мутации вследствие воздействия химических веществ, радиации или реактивных форм кислорода) ведет к остановке клеточного цикла и инициации апоптоза или же к клеточному старению [1]. Соматические мутации *TP53* являются самыми частыми среди всех генов-супрессоров в спорадическом канцерогенезе в онкоурологии. Их выявляют в 36,1 % образцов метастазирующего рака предстательной железы [2], в 30,8 % — хромофобного рака почки [3], в 45–58 % — уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности [4].

Частое развитие мутаций *TP53* в опухолях мочеполовой системы можно объяснить изменением метилирования промоторных областей не только белок-кодирующих генов, но и ретроэлементов [5], которые являются факторами геномной нестабильности при злокачественных новообразованиях (ЗНО) мочеполовой системы. Например, первичными драйверами прогрессирования рака предстательной железы оказались внутрихромосомные и межхромосомные структурные изменения в виде замкнутых цепей (несколько последовательных событий возникновения сложных хромосомных перестроек, представляющих собой множественные соединения разрывов, зависящие от последовательностей нуклеотидов). Число перестроек при этом варьирует от 3 до 40, с участием 6 хромосом и более. Почти 90 % образцов рака предстательной железы содержат цепи с 5 перестройками и более, а 60 % — более одной такой цепи. Такие перегруппировки формируются скоординировано и одновременно [6] и названы хромоплексией, характеризующейся также активацией онкогенов и инактивацией онкосупрессоров вследствие структурных перестроек хромосом [7]. Хромоплексия относится к хромоанагенезу, к которому относятся также хромоанасинтез и хромотрипсис. Данные явления охарактеризованы еще в 2012 г. при описании комплексных хромосомных перестроек при канцерогенезе [8]. В то же время была выявлена иницирующая роль ретроэлементов L1 и SVA в развитии хромотрипсиса [9]. Поэтому можно

предположить, что соматические мутации *TP53* инициируют канцерогенез органов мочеполовой системы путем активации ретроэлементов, которые способствуют геномной нестабильности и развитию ЗНО.

Роль ретроэлементов в канцерогенезе мочеполовой системы

Наиболее часто среди всех генов-супрессоров опухолей в ЗНО предстательной железы [2], почки [3], уротелиальной карциномы [4] обнаруживают мутации в гене *TP53*, белковый продукт которого характеризуется негативной регуляцией ретроэлементов. Поскольку при данных типах ЗНО происходят комплексные хромосомные перестройки вследствие геномной нестабильности [6, 7], причиной которых могут служить ретроэлементы [9] (см. рисунок), необходимо более детально рассмотреть вероятные механизмы развития описанных событий.

Не менее 45 % генома человека состоит из транспозонов. К ним относятся ретроэлементы, которые перемещаются путем «копирования и вставки» с помощью обратной транскрипции собственных матричных РНК (мРНК). Около 8 % генома человека занимают эндогенные ретровирусы (endogenous retrovirus, ERV) — автономные ретроэлементы, содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeats, LTR) [10]. Ретроэлементы, не содержащие LTR (non-LTR), более распространены и включают элементы LINE1 (long interspersed elements-1, L1), которые занимают 17 % генома человека. Большинство (99,8 %) из них неактивны за счет 5'-урезания или накопленных в них мутаций. Однако сохраняется около 100 активных локусов — членов подсемейства *L1PA1* или *L1Hs* [11]. Для предотвращения ретротранспозиций L1 клетки подавляют их экспрессию различными путями: высокой плотностью метилирования цитозина в промоторах L1, подавлением трансляции мРНК DICER-зависимым способом. Кроме того, L1 содержат в своем составе сайты связывания с белком p53. Короткие 15-нуклеотидные последовательности в области промотора L1 могут напрямую связываться с p53, который подавляет транскрипцию L1 [1].

Гиперэкспрессия L1-элементов, обусловленная гипометилированием CpG динуклеотидов их промоторов,

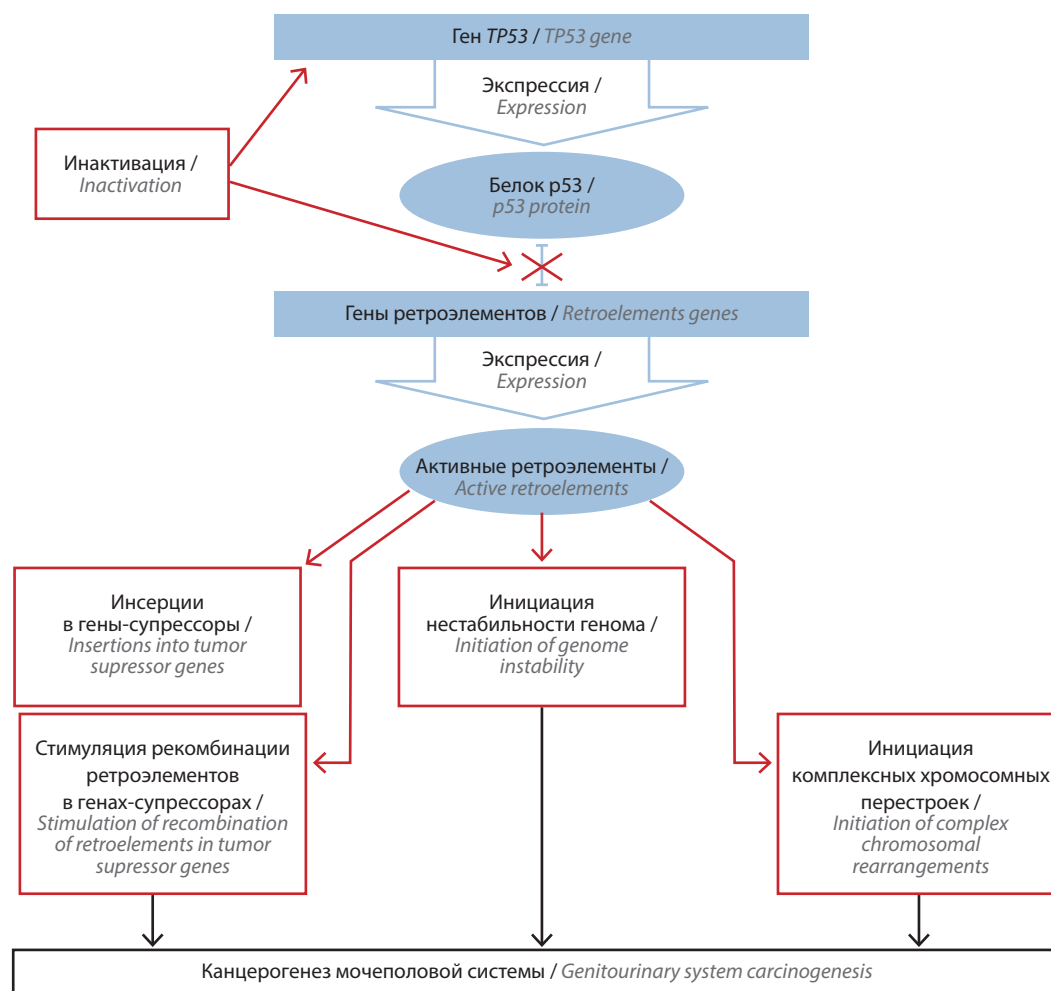


Схема взаимосвязи гена *TP53* с ретроэлементами в патогенезе злокачественных новообразований органов мочеполовой системы
 Relationship of *TP53* gene with retroelements in malignant genitourinary system neoplasms pathogenesis

является характерной чертой ЗНО мочеполовой системы [11, 12]. Например, при исследовании 2954 образцов различных опухолей в 35 % из них выявлены транспозиции, в том числе при раке мочевого пузыря (37 %), почки (78 %) и предстательной железы (53 %) [13]. Активированные ретроэлементы способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек [14], негомологичных соединений концов [15] и опосредованной микрогомологией, индуцированной разрывами репликации [16], которые служат механизмами характерного для опухолей хромоанагенеза, выявляемого в 90 % образцов рака предстательной железы [6]. При этом инактивируются гены-супрессоры, содержащие в своем составе ретроэлементы или остатки их последовательностей. Например, в генах *TSC2* [17], *VHL* [18], *MSH2* [19], *NFI* [20], *STK11* [21] содержатся неавтономные поп-LTR ретроэлементы Alu, которые являются источниками рекомбинационных событий в данных генах при активации ретроэлементов в канцерогенезе [17–21].

Около 30 % семейных случаев синдрома Гиппеля–Линдау обусловлены крупными делециями, до 90 % точек разрывов которых расположены в областях Alu в гене *VHL* [18]. В среднем 20 % мутаций при синдроме Линча обусловлены рекомбинациями Alu-элементов, расположенных в гене *MSH2* [19]. Полиморфные последовательности Alu были выявлены в первом интроне гена *TP53* еще в 1991 г. [22]. Они вызывают частые соматические мутации в этом гене [23]. Также выявлена роль активации L1 в качестве драйверов рака предстательной железы [24]. В эксперименте на линии клеток нефробластомы было показано, что L1 способствуют формированию клона опухолевых клеток и вовлечены в патогенез рака почки [25]. Определено, что нокдаун L1 индуцирует клеточное старение в клетках почки, в то время как экспрессия L1 способствует поддержанию длины теломер в почечной карциноме [26]. Для рака мочевого пузыря характерно гипометилирование L1 с их экспрессией,

что приводит к геномной нестабильности и опухолевому росту [27]. Кроме этого, непосредственные перемещения ретроэлементов способствуют инактивации генов-супрессоров как при спорадических ЗНО, так и при наследственных опухолевых синдромах. Доказано наличие горячих точек инсерционного мутагенеза для гена *NF1* при нейрофиброматозе 1-го типа [28], для *RB1* при наследственной ретинобластоме [13], для гена *PTEN* при синдроме Коудена [29].

Нужно отметить, что L1 могут оказывать также непосредственное регуляторное влияние на транскрипцию генов-супрессоров. Например, L1 негативно контролирует экспрессию онкосупрессорного белка WT1 (герминальные мутации в гене вызывают развитие опухоли Вильмса), который служит транскрипционным фактором для вовлеченных в дифференцировку клеток почки генов (*Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [30]). Соответственно, гиперактивация ретроэлементов ведет к нарушению дифференцировки клеток почки.

Роль ретроэлементов в канцерогенезе обусловлена не только инактивацией онкосупрессорных генов, но и воздействием на онкогены. Например, из транскрипта ретроэлемента VL30-1 образуется длинная некодирующая РНК, которая эпигенетически регулирует экспрессию множества протоонкогенов, а также гена-супрессора *PSF*. Белковый продукт последнего служит транскрипционным фактором, вызывающим сайленсинг различных генов (за счет ДНК-связывающих и РНК-связывающих доменов) [31]. Экспрессия ретроэлементов может сопровождаться синтезом онкогенных белков, закодированных в их генах. Например, HERV-K (HERV — human endogenous retrovirus, эндогенный ретровирус человека) кодирует онкоген Nr9, который способствует канцерогенезу за счет активации β -катенина, ERK, Akt и Notch [32]. С помощью ретроэлементов могут возникать псевдогены, продукты которых обладают онкогенными свойствами, как это было показано в отношении *NANOgP8*. Данный ген, образованный из комплементарной ДНК гена *NANOg* около 2,5 млн лет назад, участвует в развитии различных ЗНО [33]. Многие протоонкогены содержат в своих интронах ретроэлементы, сохранившиеся в ходе эволюции. Активация ретроэлементов при канцерогенезе способствует образованию химерных транскриптов из этих ретроэлементов и протоонкогенов. В результате образуются белки, обладающие значительно большей онкогенной активностью, чем нормальный продукт трансляции гена. Примером является онкоген *LTR2-FABP7*, транскрипт которого сплайсируется во 2-й экзон, пропуская стартовый кодон. *LTR2-FABP7* вырабатывается опухолевыми клетками и способствует их пролиферации, тогда как нормальный белок FABP7 (fatty acid-binding protein) регулирует дифференцировку клеток при физиологическом развитии [34].

Клетки меланомы экспрессируют онкоген *LTR-ALK*, образуемый в результате химерной транскрипции с участием расположенного в 19-м интроне HERV [35]. Опухолевые клетки при ALK-негативной лимфоме синтезируют химерный онкоген *ERBB4* за счет активации HERV в интроне его гена [36], а при миелолейкозе и раке толстой кишки — *L1-cMet* с помощью активации L1 в интроне гена *cMet* [37]. Более половины всех ЗНО характеризуются активацией ретроэлементов как драйверов экспрессии онкогенов. Например, в исследовании 7769 различных опухолей показано, что в 3864 из них происходит активация латентных промоторов ретроэлементов. Всего в данные события оказались вовлечены 106 различных онкогенов [38].

При канцерогенезе происходит гипометилирование ретроэлементов, что приводит к активации расположенных вниз по течению от них протоонкогенов. Например, в клетках метастазирующего колоректального рака гипометилирование L1 способствует активации протоонкогенов *MET*, *RAB31P* и *CHRM3* [39]. При лимфоме Ходжкина эндогенный ретровирус LOR1a стимулирует экспрессию онкогена *IRF5* (interferon regulatory factor 5) [40], а HERV подсемейства *THE1B* усиливает транскрипцию онкогена *CSF1R* (colony-stimulating factor 1 receptor) [41]. Доказано, что под контролем только L1 у человека находятся 988 различных генов, при этом в канцерогенезе гипометилированные промоторы L1 способствуют усиленной экспрессии данных генов [42]. HERV обладают еще большим регуляторным потенциалом, поскольку в геноме человека они формируют 794 972 сайта связывания с транскрипционными факторами, которые влияют на экспрессию различных белок-кодирующих генов и обозначаются как HSRE (HERV/LTR-shared regulatory element) [43].

Перспективы исследования ретроэлементов и гена *TP53* в онкоурологии

Было доказано, что белок p53 подавляет активность ретроэлементов в зародышевой линии мух и в половых клетках рыб, а также в соматических клетках человека (взаимодействуя с 5'-некодируемой областью L1 и стимулируя локальное образование репрессивных гистоновых меток). Соответственно, удаление белка p53 или сайтов связывания с ним в промоторах генов L1 вызывает гиперактивацию данных ретроэлементов [5]. При исследовании образцов транслокационного почечно-клеточного рака в 44 % из них определены мутации в области 17q, что приводило к гаплонедостаточности по гену *TP53*. В то же время наблюдалось гипометилирование L1 в клетках опухолей, более выраженное у пожилых пациентов [44]. На основании исследования метилирования HERV-K и L1 ретроэлементов и их реэкспрессии при уротелиальной карциноме была показана роль инактивации белка p53 в этих процессах [45]. Сходные данные получены при исследовании ЗНО

других локализаций, что свидетельствует об универсальности описанных процессов взаимосвязи p53 с ретроэлементами в канцерогенезе. Например, при исследовании рака толстой кишки было показано, что нетрансформированные клетки проявляют TP53-зависимую остановку пролиферации с активацией передачи сигналов интерферона в ответ на L1. Ингибирование гена *TP53* позволяло L1⁺-клеткам пролиферировать [12]. Доказано, что мутации в гене *TP53* в тканях колоректального рака способствуют изменению метилирования L1 и их активации [4]. Сходные результаты получены при исследовании образцов рака желудка — экспрессия p53 значительно повышала уровни метилирования L1, что ассоциировалось с выживаемостью больных [46]. При прогрессировании рака яичника также выявлено значительное повышение экспрессии L1, обусловленное влиянием p53 [47].

В геноме человека около 1509 областей LTR эндогенных ретровирусов содержат практически идеальные сайты связывания с белком p53. Особенно обогащены такими последовательностями семейства LTR10 и MER61, которые специфичны для приматов и характеризуются активными транспозициями в эволюции. Анализ результатов полногеномных исследований для p53 показал, что более 1/3 всех идентифицированных сайтов связывания с p53 произошли от ERV [10]. Если «дикий» тип p53 оказывает негативный регуляторный контроль на HERV, то мутантный белок p53 стимулирует их экспрессию [48]. Помимо p53, способность негативно регулировать экспрессию ретроэлементов определена и для других онкосупрессоров. Так, белок RB совместно с транскрипционным фактором E2F вызывает образование репрессивных модификаций гистонов и метилирование ДНК в области промоторов L1 [49]. Доказано, что герминальные мутации гена *ATM* у больных атаксией-телеангиэктазией способствуют повышенной транспозиционной активности L1 [50]. Белок BRCA1 напрямую связывается с открытой рамкой считывания ORF2 мРНК элементов L1, ингибируя их трансляцию [51]. В образцах светлоклеточной карциномы почки часто обнаруживаются мутации гена *VHL*, которые могут быть драйверными событиями канцерогенеза, поскольку белок pVHL подавляет транскрипцию HERV-E. Соответственно, дефицит данного белка вызывает повышенную активность HERV-E. Основное действие драйверных мутаций *VHL* в светлоклеточном раке почки направлено на накопление и активацию HIF (hypoxia-inducible factors) в клетке [52].

Таким образом, взаимосвязь ретроэлементов с мутациями в гене *TP53* представляет собой характерный пример механизмов развития канцерогенеза мочеполовых органов, который распространяется и на другие

гены-супрессоры опухолей. Поэтому исследование роли ретроэлементов в развитии ЗНО мочеполовой системы перспективно в связи с возможностью разработки новых эффективных методов лечения. Так, L1 рассматриваются в качестве мишени для таргетной терапии резистентного к кастрации рака предстательной железы с использованием ингибиторов обратной транскриптазы [53]. В иммунотерапии рака почки с использованием чекпойнтов (контрольных точек) перспективно модулирование экспрессии ERV, которые способствуют чувствительности опухоли к данному методу лечения [54, 55]. Определение уровней метилирования L1 в крови больных раком мочевого пузыря [56], предстательной железы [57] и почки [58] может стать важным прогностическим критерием в онкоурологии.

Заключение

В спорадических злокачественных опухолях мочеполовой системы одним из часто мутирующих генов является *TP53*. Продукт гена — белок p53 — служит транскрипционным фактором для многих белок-кодирующих генов и ретроэлементов. В то же время активация ретротранспозонов наблюдается почти в половине злокачественных неоплазм, являясь драйверным событием для геномной нестабильности и канцерогенеза. Ген *TP53* содержит в своем составе ретроэлементы, которые способствуют мутациям вследствие рекомбинаций при патологической активации ретроэлементов. При этом включается порочный круг, когда дефицит белка p53 устраняет сайленсинг ретроэлементов и усиливает геномную нестабильность с инактивацией других генов-супрессоров, содержащих горячие точки инсерционного мутагенеза или ретроэлементы в своем составе. Способность подавлять экспрессию ретроэлементов выявлена и для других генов-супрессоров, что объясняет универсальный механизм развития злокачественных опухолей мочеполовой системы. Важную роль в данных процессах играет также усиление функции онкогенов вследствие активации содержащихся в их промоторах или интронах ретроэлементов. Сделано предположение, что при наследственных опухолевых синдромах механизм развития опухолей связан с ослаблением контроля транспозонов вследствие врожденного дефицита онкосупрессора, а инактивация 2-го аллеля в тканях неоплазм при этом является следствием геномной нестабильности. Таким образом, взаимосвязь p53 и других онкосупрессоров с ретроэлементами объясняет универсальный механизм канцерогенеза, одно из проявлений которого — хромоплексия, наблюдаемая в 90 % образцов рака предстательной железы, поскольку ретроэлементы являются источниками комплексных хромосомных перестроек.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harris C.R., Dewan A., Zupnick A. et al. P53 responsive elements in human retrotransposons. *Oncogene* 2009;28(44):3857–65. DOI: 10.1038/onc.2009.246.
- Nientiedt C., Endris V., Jenzer M. et al. High prevalence of DNA damage repair gene defects and TP53 alterations in men with treatment-naïve metastatic prostate cancer – results from a prospective pilot study using a 37 gene panel. *Urol Oncol* 2020;38(7):e17–637.e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.03.001.
- Li V.D., Li K.H., Li J.T. TP53 mutations as potential prognostic markers for specific cancers: analysis of data from The Cancer Genome Atlas and the International Agency for Research on Cancer *TP53* Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(3):625–36. DOI: 10.1007/s00432-018-2817-z.
- Nassar A.H., Umeton R., Kim J. et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2458–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3147.
- Tiwari B., Jones A.E., Caillet C.J. et al. P53 directly represses human LINE1 transposons. *Genes Dev* 2020;34(21–22):1439–51. DOI: 10.1101/gad.343186.120.
- Baca S.C., Prandi D., Lawrence M.S. et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. *Cell* 2013;153(3):666–77. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.021.
- Shen M.M. Chromoplexy: a new category of complex rearrangements in the cancer genome. *Cancer Cell* 2013;23(5):567–9. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.025.
- Holland A.J., Cleveland D.W. Chromatinogenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med* 2012;18(11):1630–8. DOI: 10.1038/nm.2988.
- Nazaryan-Petersen L., Bertelsen B., Bak M. et al. Germline chromothripsis driven by L1-mediated retrotransposition and Alu/Alu homologous recombination. *Hum Mutat* 2016;37(4):385–95. DOI: 10.1002/humu.22953.
- Wang T., Zeng J., Lowe C.B. et al. Species-specific endogenous retroviruses shape the transcriptional network of the human tumor suppressor protein p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(47):18613–8. DOI: 10.1073/pnas.0703637104.
- Pisanic T.R. 2nd, Asaka S., Lin S.F. et al. Long interspersed nuclear element 1 retrotransposons become deregulated during the development of ovarian cancer precursor lesions. *Am J Pathol* 2019;189(3):513–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.11.005.
- Ardeljan D., Steranka J.P., Liu C. et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27:168–78. DOI: 10.1038/s41594-020-0372-1.
- Rodríguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0.
- Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112:297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009.
- Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M. et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet* 2009;5(4):e1000461. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000461.
- Erwin J.A., Paquola A.C.M., Singer T. et al. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci* 2016;19(12):1583–91. DOI: 10.1038/nn.4388.
- Dabora S.L., Nieto A.A., Franz D. et al. Characterisation of six large deletions in TSC2 identified using long range PCR suggests diverse mechanisms including Alu mediated recombination. *J Med Genet* 2000;37(11):877–83. DOI: 10.1136/jmg.37.11.877.
- Franke G., Bausch B., Hoffmann M.M. et al. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: molecular characterization and genotype-phenotype correlation in VHL patients. *Hum Mutat* 2009;30(5):776–86. DOI: 10.1002/humu.20948.
- Hitchins M.P., Burn J. Alu in Lynch syndrome: a danger SINE. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(10):1527–30. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0417.
- Hsiao M.C., Piotrowski A., Callens T. et al. Decoding NF1 intragenic copy-number variations. *Am J Hum Genet* 2015;97(2):238–49. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.06.002.
- Borun P., De Rosa M., Nedoszytko B. et al. Specific Alu elements involved in a significant percentage of copy number variations of the *STK11* gene in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2015;14(3):455–61. DOI: 10.1007/s10689-015-9800-5.
- Futreal P.A., Barrett J.C., Wiseman R.W. An Alu polymorphism intragenic to the *TP53* gene. *Nucleic Acids Res* 1991;19(24):6977. DOI: 10.1093/nar/19.24.6977.
- Kamat N., Khidhir M.A., Jaloudi M. et al. High incidence of microsatellite instability and loss of heterozygosity in three loci in breast cancer patients receiving chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2012;12:373. DOI: 10.1186/1471-2407-12-373.
- Briggs E.M., Ha S., Mita P. et al. Long interspersed nuclear element-1 expression and retrotransposition in prostate cancer cells. *Mob DNA* 2018;9:1. DOI: 10.1186/s13100-017-0106-z.
- Tang M.L., Xiao P., Zou J.Z. et al. Effect of LINE1-ORF1p overexpression on the proliferation of nephroblastoma WT_CLS1 cells. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(6):501–7. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.014.
- Aschacher T., Wolf B., Enzmann F. et al. LINE-1 induces hTERT and ensures telomere maintenance in tumour cell lines. *Oncogene* 2016;35(1):94–104. DOI: 10.1038/onc.2015.65.
- Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433.
- Wimmer K., Callens T., Wernstedt A., Messiaen L. The *NFI* gene contains hotspots for L1 endonuclease-dependent *de novo* insertion. *PLoS Genet* 2011;7(11):e1002371. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002371.
- Crivelli L., Bubien V., Jones N. et al. Insertion of Alu elements at a PTEN hotspot in Cowden syndrome. *Eur J Hum Genet* 2017;25(9):1087–91. DOI: 10.1038/ejhg.2017.81.
- Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I. et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):693–702. DOI: 10.1002/bdra.20786.
- Garen A. From a retrovirus infection of mice to a long noncoding RNA that induces proto-oncogene transcription and oncogenesis via an epigenetic transcription switch. *Signal Transduct Target Ther* 2016;1:16007. DOI: 10.1038/sigtrans.2016.7.
- Chen T., Meng Z., Gan Y. et al. The viral oncogene Np9 acts as a critical molecular switch for co-activating beta-catenin, ERK, Akt and Notch1 and promoting the growth of human leukemia stem/progenitor cells. *Leukemia* 2013;27(7):1469–78. DOI: 10.1038/leu.2013.8.
- Fairbanks D.J., Fairbanks A.D., Ogden T.H. et al. *NANOGP8*: evolution of a human-specific retro-oncogene. *G3 (Bethesda)* 2012;2(11):1447–57. DOI: 10.1534/g3.112.004366.

34. Lock F.E., Rebollo R., Miceli-Royer K. et al. Distinct isoform of FABP7 revealed by screening for retroelement-activated genes in diffuse large B-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111(34):E3534–43. DOI: 10.1073/pnas.1405507111.
35. Wiesner T., Lee W., Obenaus A.C. et al. Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. *Nature* 2015;526(7573):453–57. DOI: 10.1038/nature15258.
36. Scarfò I., Pellegrino E., Mereu E. et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood* 2016;127(2):221–32. DOI: 10.1182/blood-2014-12-614503.
37. Weber B., Kimhi S., Howard G. et al. Demethylation of a LINE-1 antisense promoter in the cMet locus impairs Met signalling through induction of illegitimate transcription. *Oncogene* 2010;29(43):5775–84. DOI: 10.1038/ncr.2010.227.
38. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51(4):611–7. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3.
39. Hur K., Cejas P., Feliu J. et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis. *Gut* 2014;63(4):635–46. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304219.
40. Babaian A., Romanish M.T., Gagnier L. et al. Onco-exaptation of an endogenous retroviral LTR drives *IRF5* expression in Hodgkin lymphoma. *Oncogene* 2016;35(19):2542–6. DOI: 10.1038/ncr.2015.308.
41. Lamprecht B., Walter K., Kreher S. et al. Derepression of an endogenous long terminal repeat activates the *CSF1R* protooncogene in human lymphoma. *Nat Med* 2010;16(5):571–9. DOI: 10.1038/nm.2129.
42. Cervantes-Ayala A., Esparza-Garrido R.R., Velazquez-Flores M.A. Long Interspersed Nuclear Elements 1 (LINE1): the chimeric transcript L1-MET and its involvement in cancer. *Cancer Genet* 2020;241:1–11. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.11.004.
43. Ito J., Sugimoto H., Nakaoka H. et al. Systematic identification and characterization of regulatory elements derived from human endogenous retroviruses. *PLoS Genet* 2017;13(7):e1006883. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006883.
44. Malouf G.G., Monzon F.A., Couturier J. et al. Genomic heterogeneity of translocation renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(17):4673–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3825.
45. Kreimer U., Schulz W.A., Koch A. et al. HERV-K and LINE-1 DNA methylation and reexpression in urothelial carcinoma. *Front Oncol* 2013;3:255. DOI: 10.3389/fonc.2013.00255.
46. Tahara S., Tahara T., Horiguchi N. et al. Lower LINE-1 methylation is associated with promoter hypermethylation and distinct molecular features in gastric cancer. *Epigenomics* 2019;11(15):1651–59. DOI: 10.2217/epi-2019-0091.
47. Shin Y., Kim Y., Wen X. et al. Prognostic implications and interaction of L1 methylation and p53 expression statuses in advanced gastric cancer. *Clin Epigenetics* 2019;11(1):77. DOI: 10.1186/s13148-019-0661-x.
48. Chang N., Yang W.K., Huang H. et al. The transcriptional activity of HERV-I LTR is negatively regulated by its cis-elements and wild type p53 tumor suppressor protein. *J Biomed Sci* 2007;14(2):211–22. DOI: 10.1007/s11373-006-9126-2.
49. Montoya-Durango D.E., Ramos K.S. Retinoblastoma family of proteins and chromatin epigenetics: a repetitive story in a few LINEs. *Biomol Concepts* 2011;2(4):233–45. DOI: 10.1515/bmc.2011.027.
50. Coufal N.G., Garcia-Perez J.L., Peng G.E. et al. Ataxia telangiectasia mutated (ATM) modulates long interspersed element-1 (L1) retrotransposition in human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(51):20382–7. DOI: 10.1073/pnas.1100273108.
51. Mita P., Sun X., Fenyo D. et al. BRCA1 and S phase DNA repair pathways restrict LINE-1 retrotransposition in human cells. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):179–91. DOI: 10.1038/s41594-020-0374-z.
52. Cherkasova E., Malinzak E., Rao S. et al. Inactivation of the von Hippel–Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer. *Oncogene* 2011;30(47):4697–706. DOI: 10.1038/ncr.2011.179.
53. Houede N., Piazza P.V., Pourquier P. LINE-1 as a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018;23:1292–309. DOI: 10.2741/4644.
54. Panda A., de Cubas A.A., Stein M. et al. Endogenous retrovirus expression is associated with response to immune checkpoint blockade in clear cell renal cell carcinoma. *JCI Insight* 2018;3(16):e121522. DOI: 10.1172/jci.insight.121522.
55. Cubas A.A., Dunker W., Zaninovich A. et al. DNA hypomethylation promotes transposable element expression and activation of immune signaling in renal cell cancer. *JCI Insight* 2020;5(11):e137569. DOI: 10.1172/jci.insight.137569.
56. Andreotti G., Karami S., Pfeiffer R.M. et al. LINE1 methylation levels associated with increased bladder cancer risk in pre-diagnostic blood DNA among US (PLCO) and European (ATBC) cohort study participants. *Epigenetics* 2014;9:404–15. DOI: 10.4161/epi.27386.
57. Fiano V., Zugna D., Grasso C. et al. LINE-1 methylation status in prostate cancer and non-neoplastic tissue adjacent to tumor in association with mortality. *Epigenetics* 2017;12(1):11–8. DOI: 10.1080/15592294.2016.1261786.
58. Karami S., Andreotti G., Liao L.M. et al. LINE1 methylation levels in pre-diagnostic leukocyte DNA and future renal cell carcinoma risk. *Epigenetics* 2015;10(4):282–92. DOI: 10.1080/15592294.2015.1006505.

ORCID автора / ORCID of author

P.H. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.08.2021. **Принята к публикации:** 20.12.2021.

Article submitted: 27.08.2021. **Accepted for publication:** 20.12.2021.